

ACEI 可联合应用。

参考文献

- 1 Wu L, Iwai M, Nakagami H, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*, 2001, 104: 2716-2721.
- 2 Okuda N, Hayashi T, Mori T, et al. Nifedipine enhances the cardioprotective effect of an angiotensin-II receptor blocker in an experimental animal model of heart failure. *Hypertens Res*, 2005, 28: 431-438.
- 3 Sato H, Yaoita H, Maehara K, et al. Attenuation of heart failure due to coronary stenosis by ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H359-H368.
- 4 Takahashi M, Tanonaka K, Yoshida H, et al. Effects of ACE inhibitor and AT1 blocker on dystrophin-related proteins and calpain in failing heart. *Cardiovasc Res*, 2005, 65: 356-365.
- 5 Funabiki K, Onishi K, Dohi K, et al. Combined angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor on myocardial fibrosis and left ventricular stiffness in dogs with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H2487-H2492.
- 6 Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Angiotensin receptor blockade improves myocardial beta-adrenergic receptor signaling in postinfarction left ventricular remodeling: a possible link between beta-adrenergic receptor kinase-1 and protein kinase C epsilon isoform. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 125-132.
- 7 Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension*, 2004, 43: 686-691.
- 8 Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation Losartan in the Elderly Study. ELITE). *Lancet*, 1997, 349: 747-752.
- 9 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355: 1582-1587.
- 10 McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*, 1999, 100: 1056-1064.
- 11 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1667-1675.
- 12 Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*, 2004, 110: 2618-2626.
- 13 Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*, 2005, 111: 3411-3419.
- 14 Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 661-667.

· 专题笔谈 ·

血管紧张素转换酶抑制剂治疗心力衰竭的新观念

卢永昕

2005年9月底,ACC/AHA推出了最新的慢性心力衰竭治疗指南。新的指南继续沿用2001年分期法,将心力衰竭分为四期:心脏病易患期(将来发生

心力衰竭的高危人群;A期);有器质性心脏病无心力衰竭症状期(B期);有症状心力衰竭期(C期)和顽固性终末期心力衰竭期(D期)。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)是惟一能在这四期均能使用的药物,既能在高危人群中预防心脏病,又能治疗心脏病和心力衰

收稿日期:2005-11-08

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学协和医院心血管病研究所

作者简介:卢永昕,女,1956年5月生,河南潢川人,医学硕士,教授,主任医师,科副主任。Tel:027-85726840, E-mail: yongxin_hu6@yahoo.com.cn

万方数据

竭,因此,ACEI 是心衰治疗史上的一个里程碑。

1 ACEI 在预防心脏病中的作用

哪些危险因素可以引起心脏病呢?最常见的是高血压、动脉粥样硬化和糖尿病,其次是肥胖、代谢综合征、服用对心脏有害的物质以及风湿热、心肌病家族史等。高危人群心力衰竭的发病率如何?根据 HOPE 研究亚组分析的结果,心血管疾病的高危人群在平均 4.5 年约 10.2% 发生心力衰竭。

通常收缩压升高 20mmHg,心力衰竭的危险增加 56%。对高血压的病人,理想的血压控制是最重要的。降压达标可使新发心衰危险降低 50%。根据 Framingham 的研究,高血压占男性心力衰竭病因的 39%,女性的 59%。首先是降压达标,其次是根据伴随的临床情况选择合理的药物。利尿剂为基础的降压治疗,可以在较广的人群中防止心力衰竭的发生。ACEI 和 β-阻滞剂能够预防心力衰竭的发生,而钙拮抗剂和 α-阻滞剂预防心力衰竭的作用较弱,但是单独的 ACEI 或 β-阻滞剂在降低所有的心血管事件中的作用并不优于其它降压药。ACEI 在减少新发的心力衰竭和新发的糖尿病方面作用突出。

糖尿病目前在全球呈上升趋势。糖尿病患者心衰的发病率为 22% ~ 48%。通常男性糖尿病发生心力衰竭的危险仅轻度升高,女性糖尿病发生心衰的相对危险增加了 3 倍。在高血压患者中,新发糖尿病是心血管事件的独立危险因素,使心血管事件的危险性增加了 3 倍。ACEI 在减少新发糖尿病方面作用显著,同时延缓糖尿病的终末器官损害。CAPPP 和 ALLHAT 研究中均证实:ACEI 与利尿剂或 β 受体阻滞剂相比明显减少新发糖尿病。在 ALLHAT 研究中,赖诺普利与氯噻嗪比较,新发的糖尿病降低了 43.2%。CAPPP 研究证实,卡托普利使新发的糖尿病危险性降低 21%。HOPE 研究亚组分析显示:雷米普利减少新发生糖尿病 34% ($P \leq 0.001$)。减少糖尿病的并发症。

肥胖和胰岛素抵抗是将来发展心力衰竭的重要危险因素。在发展中国家,代谢综合征发病率迅猛增长。代谢综合征增加新发心力衰竭危险,但通过积极降压、降糖、调脂、控制体重可以明显降低心力衰竭发病率,对于代谢综合征的病人,ACEI 也是值得推荐的。

ACEI 抗动脉粥样硬化的作用明显。在 HOPE、EUROPA 研究中分别证实雷米普利和培哌普利明显降低心血管死亡、心梗、卒中的复合终点。虽然新发

生心衰明显下降,但并非这两个研究原始一级或二级终点。另外,PEACE 研究未能证实群多普利降低一级终点的作用,事后分析显示心力衰竭住院率下降,新发糖尿病减少。因此 ACC/AHA 2005 年心衰治疗指南将 ACEI 预防心衰的作用限定在有动脉粥样硬化史、糖尿病或高血压伴有其他心血管危险因素的高危人群,作为 II a 级推荐。

2 ACEI 在无症状心力衰竭期的应用

心肌梗死后的病人、有器质性心脏病、LVEF 下降的病人,除外存在禁忌证,必须应用 ACEI。高血压伴左心室肥厚的病人也应选用 ACEI。急性心肌梗死的病人,早期应用 ACEI 能够降低死亡率和减少再次心肌梗死的发生。SMILE、ISIS-4 等研究证实了这一点。

SAVE 研究证实,在无症状的 LVEF 下降的急性心肌梗死病人中,长期应用 ACEI 卡托普利能够使死亡危险降低 19%,心血管死亡率降低 21%,再梗的危险下降 25%,死于心衰的危险降低 36%。对有心肌梗死病史,LVEF 正常的病人,使用 ACEI 同样降低死亡率,减少急性心血管事件。

新近发表的 PREAMI 研究评价了培哌普利对急性心肌梗死无明显左室收缩功能受损的老年患者的疗效,结果表明:培哌普利明显逆转心室重塑使死亡、心衰住院和心室重塑的联合终点减少 59%。

高血压合并心肌梗死的病人,降压治疗使心衰发生率降低 81%。左心室肥厚是预测心肌梗死、卒中、猝死和心力衰竭的独立危险因素。在高血压合并左心室肥厚病人中,ACEI 具有明显消退左心室肥厚的作用。慢性 LVEF 下降,无心衰症状的病人,长期 ACEI 治疗能够延缓心衰的进展,SOLVD-Asx 研究证实了这一点。

3 ACEI 在有症状心力衰竭期的应用

所有 LVEF 下降有心衰症状的患者必须应用 ACEI,除非存在禁忌证(I 级推荐)。LVEF 正常的有心衰症状的患者可考虑使用 ACEI(II b 级推荐)。

ACEI 用于心衰具有多重疗效,包括冠心病、外周动脉粥样硬化以及糖尿病肾病等均可获益。ACEI 不仅干扰 RAS,还减少激肽的降解,增加激肽介导的前列腺素的生成。在心衰的实验模型中,ACEI 抗心脏重塑的作用优于 ARB,若加入激肽受体拮抗剂,则 ACEI 的作用减弱。多达 30 个以上的临

床研究 (CONSENSUS-I, SOLVD-Rx 等) 对比了 ACEI 与安慰剂治疗心衰的疗效, 证实 ACEI 减轻症状, 改善预后, 降低死亡率和死亡及住院的联合终点。

ACEI 治疗心衰的作用是类效应, 虽然在抑制组织的 RAS 方面存在差异, 并无临床研究证实组织型 ACEI 优于其它的 ACEI。但在药物选择上, 宜用临床研究证实有效的 ACEI。从小剂量开始, 逐渐达到靶剂量。如果不能耐受靶剂量, 则以中等剂量维持。重要的是不能因为患者无法耐受靶剂量而延迟 β -阻滞剂的应用。心衰的治疗需要长期使用 ACEI, 即使症状改善不明显, 也应坚持, 应告知患者目的在于减少死亡和住院的危险。ACEI 不能突然停药, 否则诱发临床情况恶化。非甾体类抗炎药降低 ACEI 的疗效, 应避免合用。

ACEI 与阿司匹林均是有效的抗动脉粥样硬化药物, 有学者认为阿司匹林可能通过抑制激肽介导的前列腺素的生成减弱 ACEI 的疗效。近期的有关综述包括 22 060 名患者, 6 个随机的大规模临床研究, 重新评价 ACEI 与阿司匹林的关系, 证实了无论是否应用阿司匹林, ACEI 的疗效依然存在。复合危险减低在联用阿司匹林组为 20%, 不用阿司匹林组为 29%, 未达到显著性差异。由于这些回顾性的研究无法避免主观性, 因此, 有些学者认为不必将 ACEI 与阿司匹林联用, 没有资料显示两药联用可以减少心衰患者的缺血事件。或者可以考虑选用其他抗血小板制剂, 如氯比格雷, 但是氯比格雷并无指征用于缺血事件的一级预防, 总之, 这一问题有待进一步研究解决。

ACEI 与 β -阻滞剂常常联用。如果液体潴留的心衰患者未用利尿剂时, 不要用 ACEI。先选择 ACEI 还是 β -阻滞剂, 可视具体情况而定, 两者都是合理的, CIBISIII 研究证实了这一点。

新的指南明确提出不宜对 RAS 系统采用三重阻滞, 即 ACEI + ARB + 醛固酮受体拮抗剂。心力衰竭的常规治疗是指利尿剂 + ACEI 或 ARB + β -阻滞

剂。通常不能耐受 β -阻滞剂时, 可考虑 ACEI 和 ARB 的联用, 至于在常规治疗的基础上加用 ARB, 目前仅作为 II b 级推荐。

硝酸类制剂可与 ACEI 合用, 一方面硝酸类制剂使 ACEI 增效 50%, 另一方面 ACEI 降低硝酸类制剂的耐药性。

ACEI 最常见的副作用是低血压, 咳嗽和肾功能恶化。通常低血压发生在低血容量或低钠血症的心衰患者, 应避免在强力利尿的同时使用 ACEI。同时注意首剂低血压效应, 重复给予同样剂量的 ACEI, 首剂低血压现象不再出现。

肾小球出球小动脉收缩是血管紧张素介导的, ACEI 可以引起肾小球滤过率的下降, 15% ~ 30% 的严重心衰的病人可出现血肌酐明显升高 ($> 0.3\text{mg/dl}$), 仅 5% ~ 15% 的病人有轻、中度的症状, 在双侧肾动脉狭窄或合用非甾体类抗炎药时危险增加。通常不需要停用 ACEI, 将合用的利尿剂减量, 即可改善肾功能。ACEI 引起的咳嗽在中国人中较常见, 排除肺淤血外, 可换用其他 ACEI 制剂。如果咳嗽不严重, 应鼓励患者坚持服用, 若难以耐受, 换用 ARB。

新近的研究表明: 心衰病人的贫血可能与 ACEI 有关, ACEI 的应用伴有 *N*-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸 (Ac-SDKP) 降解的降低, Ac-SDKP 抑制红细胞的生成。动物研究证实: ACEI 的抗心肌纤维化作用与 Ac-SDKP 有关。

4 ACEI 在顽固性终末期心力衰竭期的应用

顽固性终末期心力衰竭的患者常常仅能耐受小剂量神经内分泌抑制剂或者完全不能耐受, 对血压 $< 80\text{mmHg}$ 或呈外周低灌注状态的病人不要使用 ACEI。能够耐受小剂量 ACEI 则应坚持应用。

总之, ACEI 在预防高危人群发生心脏病以及心力衰竭的防治方面的重要作用不容忽视, ACEI 将为心力衰竭的患者带来更多的益处。